

40 / 030 194

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference MJPCb539/95 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/FR00/02216 | International filing date (day/month/year) 02 August 2000 (02.08.00) | Priority date (day/month/year) 02 August 1999 (02.08.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/82 | | |
| Applicant INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE (INRA) | | |

| | |
|--|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.</p> | |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> | |

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 28 February 2001 (28.02.01) | Date of completion of this report 16 November 2001 (16.11.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02216

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description: _____
pages _____ 1-7 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims: _____
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-8 _____, filed with the letter of 26 October 2001 (26.10.2001)
- ☒ the drawings: _____
pages _____ 1/2, 2/2 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description: _____
pages _____ 1-10 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02216**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-4 | YES |
| | Claims | 5-8 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-4 | YES |
| | Claims | 5-8 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-8 | YES |
| | Claims | none | NO |

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

- D1:** TRUONG et al. 'Sequence and characterization of two Arabidopsis thaliana cDNAs isolated by functional complementation of a yeast gln3 gdh1 mutant' FEBS LETTERS, vol. 410, 1 June 1997, pages 213-218
- D2:** FOISSET et al. 'Molecular tagging of the dwarf BREIZH (Bzh) gene in Brassica napus' THEOR. APPL. GENET., vol 91, no. 5, October 1995, pages 756-761, cited in the application
- D3:** WO 97 29123, 14 August 1997, cited in the application

The following document has not been cited in the International Search Report. A copy of this document is appended.

- D4:** PYSH et al. 'The GRAS gene family in Arabidopsis: sequence characterization and basic expression analysis of the SCARECROW-LIKE genes', PLANT J., vol. 18, no. 1, 1999, pages 111-119

- 2. Claim 1** of the present application concerns a nucleic acid coding for a protein of the GRAS family

comprising the sequence GYXVEE where X is either R or N and in which a mutation is present.

3. **D1** describes a plurality of proteins, including the protein SCR(SCARECROW), a member of the GRAS family which contains the sequence GYTLVD (wild form).

Furthermore, **D4** describes 12 proteins of the GRAS family (Figure 1) which can be subdivided into 2 groups:

- (i) those which in their wild form do not include the GYXVEE sequence: these proteins do not, therefore, come within the field of the claim;
- (ii) those which in their wild form include this sequence.

However, no mutant such as claimed is described nor suggested.

The subject matter of **Claim 1** therefore complies with the requirements of PCT Article 33(2) concerning novelty and PCT Article 33(3) concerning inventive step.

For the same reasons, the subject matter of **Claims 2-4** comply with the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

6. The colza plant of **D2** contains the nucleic acid of Claims 1-4 by implication.
Therefore, the subject matter of **Claims 5-8** does not comply with the requirements of PCT Article 33(2) concerning novelty.

VIII. Certain observations on the international application

6), nor sufficiently described to enable a person skilled in the art to carry out the invention over the entire scope claimed without undue effort (PCT Article 5).

- (ii) on reading **D3** it appears clear that mutation of one the alleles of the GAI gene (premature truncation) leads to the appearance of the dwarf phenotype in *Arabidopsis*. A person skilled in the art might thence conclude that this dwarf phenotype in plants can be obtained by performing any mutation to abrogate the activity of the GAI protein or of its homologues (whatever the protein field having that mutation). In this particular case, selecting the mutation which makes it possible to obtain an identical effect to that of **D3** would be only one of several obvious options among which a person skilled in the art could choose without thereby taking an inventive step.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The acronym GRAS is not clear in the sense that it does not make it possible to define the features of the nucleic acid coding for the protein in specific terms (PCT Article 6). In any case, it appears that a protein generally cannot, for reasons of clarity, be defined by its membership of a protein family because the notion of protein family is subjective and not strictly defined. Moreover, this attempted definition seeks to encompass other proteins whereof the function and sequence is not yet known.
2. The expression "in its wild form" in **Claim 1** might, according to the regulations in force, not be completely clear insofar as a person skilled in the art, faced with a protein of unknown origin having a specific sequence, is unable to prove whether this sequence is the wild form or a mutated form. This impreciseness (PCT Article 6) could lead to an objection owing to lack of novelty (PCT Article 33(2)) insofar as it would not be possible to distinguish the proteins of the prior art described in **D1** and **D4** from the proteins claimed.
3. In the present application, the underlying technical problem consists in providing genes responsible for dwarfism in plants.
However,
 - (i) the applicant has performed his research solely on *Brassica napus* (colza); extending the protection sought to the plant world as a whole (**Claim 5**) is neither supported by the description (PCT Article

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02216

VIII. Certain observations on the international application

6), nor sufficiently described to enable a person skilled in the art to carry out the invention over the entire scope claimed without undue effort (PCT Article 5).

- (ii) on reading **D3** it appears clear that mutation of one the alleles of the GAI gene (premature truncation) leads to the appearance of the dwarf phenotype in *Arabidopsis*. A person skilled in the art might thence conclude that this dwarf phenotype in plants can be obtained by performing any mutation to abrogate the activity of the GAI protein or of its homologues (whatever the protein field having that mutation). In this particular case, selecting the mutation which makes it possible to obtain an identical effect to that of **D3** would be only one of several obvious options among which a person skilled in the art could choose without thereby taking an inventive step.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS


PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 20 NOV 2001

WIPO PCT

| | | |
|--|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb539/95 | POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) | |
| Demande internationale n° PCT/FR00/02216 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 02/08/2000 | Date de priorité (jour/mois/année) 02/08/1999 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/82 | | |
| Déposant INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE... | | |
| <p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 1 feuilles.</p> | | |
| <p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale | | |
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 28/02/2001 | Date d'achèvement du présent rapport 16.11.2001 | |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé Marinoni, J-C N° de téléphone +49 89 2399 8563 | |



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02216

I. Bas du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-7 version initiale

Revendications, N°:

1-8 reçue(s) avec télécopie du 26/10/2001

Dessins, feuilles:

1/2,2/2 version initiale

Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:

1-10, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02216

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

| | |
|--|-----------------------------|
| Nouveauté | Oui : Revendications 1-4 |
| | Non : Revendications 5-8 |
| Activité inventive | Oui : Revendications 1-4 |
| | Non : Revendications 5-8 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-8 |
| | Non : Revendications aucune |

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence au document suivant:

- D1:** TRUONG et al. 'Sequence and characterization of two Arabidopsis thaliana cDNAs isolated by functional complementation of a yeast gln3 gdh1 mutant' FEBS LETTERS, vol. 410, 1 juin 1997, pages 213-218
- D2:** FOISSET et al. 'Molecular tagging of the dwarf BREIZH (Bzh) gene in Brassica napus' THEOR. APPL. GENET., vol. 91, no. 5, octobre 1995, pages 756-761, cité dans la demande
- D3:** WO 97 29123, 14 août 1997, cité dans la demande

Le document suivant n'a pas été cité dans le rapport de recherche international. Une copie de ce document est jointe en annexe.

- D4:** PYSH et al. 'The GRAS gene family in Arabidopsis: sequence characterization and basic expression analysis of the SCARECROW-LIKE genes', PLANT J., vol. 18, no. 1, 1999, pages 111-119

2. La **revendication 1** de la présente demande concerne un acide nucléique codant pour une protéine de la famille GRAS comprenant la séquence GYXVEE où X est soit R soit N et dans laquelle une mutation est présente.
3. **D1** décrit plusieurs protéines dont la protéine SCR (SCARECROW), membre de la famille GRAS qui contient la séquence GYTLVD (forme sauvage). Par ailleurs, **D4** décrit 12 protéines de la famille GRAS (figure 1) qui peuvent se subdiviser en 2 groupes :
- (i) celles qui sous leur forme sauvage ne comprennent pas la séquence GYXVEE : ces protéines ne tombent donc pas dans le champ de la revendication;
 - (ii) celles qui sous leur forme sauvage comprennent cette séquence.
- Cependant, aucun mutant tel que revendiqué n'est décrit ni n'est suggéré. L'objet de la **revendication 1** satisfait donc les exigences de l'article 33(2) PCT concernant la nouveauté et de l'article 33(3) concernant l'activité inventive.

Pour les mêmes raisons, l'objet des **revendications 2-4** satisfait les exigences des articles 33(2) et 33(3) PCT.

6. Le plant de colza de **D2** contient de façon implicite l'acide nucléique des revendications 1-4.

En conséquence, l'objet des **revendications 5-8** ne satisfait pas les exigences de l'article 33(2) PCT concernant la nouveauté.

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

1. L'acronyme GRAS n'est pas clair dans le sens où il ne permet pas de définir concrètement les caractéristiques de l'acide nucléique codant pour la protéine (Article 6 PCT). En tout état de cause, il apparaît que d'une façon générale, une protéine ne puisse pas pour des raisons de clarté être définie par son appartenance à une famille de protéine pour la raison que la notion de famille de protéines est subjective et non définie strictement. Par ailleurs, cette tentative de définition tente d'englober d'autres protéines de fonction et de séquence encore inconnues.
2. Dans la **revendication 1**, l'expression "sous sa forme sauvage" pourrait, selon les législations en vigueur, ne pas être complètement claire dans la mesure où, l'homme du métier, en présence d'une protéine d'origine inconnue ayant une certaine séquence est incapable de prouver si cette séquence est la forme sauvage ou une forme mutée. Cette imprécision (Article 6 PCT) pourrait entraîner une objection quant à l'absence de nouveauté (Article 33(2) PCT) dans la mesure où les protéines de l'art antérieur décrites dans **D1** et **D4** ne pourraient être distinguées des protéines revendiquées.
3. Dans la présente demande, le problème technique sous-jacent consiste à fournir des gènes responsable du nanisme chez les plantes.
Cependant,
 - (i) la Demanderesse a effectué sa recherche uniquement sur *Brassica napus* (colza); l'élargissement de la protection recherchée à l'ensemble du monde végétal (**revendication 5**) n'est ni fondé sur la description (Article 6 PCT) ni

suffisamment décrit pour permettre à l'homme du métier de mettre l'invention en pratique sur toute l'étendue revendiquée sans effort indu (Article 5 PCT).

- (ii) il semble clair à la lecture de **D3** que la mutation d'un des allèles du gène **GAI** (troncation précoce) entraîne l'apparition du phénotype nain chez *Arabidopsis*. L'homme du métier pourrait être amené à en conclure que ce phénotype nain chez les plantes peut être obtenu en pratiquant toute mutation abrogeant l'activité de la protéine **GAI** ou de ses homologues (quelque soit le domaine de la protéine ayant cette mutation). Dans ce cas de figure, le choix de la mutation permettant d'obtenir un effet identique à celui de **D3** constituerait seulement une des possibilités que la personne du métier pourrait choisir parmi plusieurs possibilités évidentes sans qu'une activité inventive soit impliquée.

8

REVENDICATIONS

- 1) Séquence d'acide nucléique obtenue par mutation d'une séquence codant une protéine végétale de la famille GRAS dont la forme sauvage comprend la séquence peptidique (I) suivante :
- 5 Gly Tyr X₁ Val Glu Glu (I)
dans laquelle X₁ représente l'arginine ou l'asparagine, caractérisée en ce que ladite mutation résulte en une modification de ladite séquence (I).
- 10 2) Séquence d'acide nucléique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle code une protéine mutante comprenant la séquence peptidique (II) suivante
Gly Tyr X₁ Val Glu X₂ (II)
dans laquelle X₁ est tel que défini ci-dessus, et
15 X₂ représente un acide aminé autre que l'acide glutamique.
- 3) Séquence d'acide nucléique selon la revendication 2, caractérisée en ce que X₂ représente un acide aminé basique, de préférence une lysine.
- 20 4) Séquence d'acide nucléique selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle code le polypeptide représenté dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO: 4
- 5) Plante à développement réduit comprenant une ou plusieurs copies d'une séquence d'acide nucléique selon une quelconque des revendications 1 à 4.
- 25 6) Plante selon la revendication 5 caractérisée en ce qu'il s'agit d'une crucifère.
- 7) Plante selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une Brassicacée.
- 30 8) Plante selon la revendication 7, choisie parmi le colza, le chou, la navette, la moutarde brune, et la moutarde d'Ethiopie.